

(Genetic) epidemiology as a tool to identify risk factors for emergence and persistence of illness in the functional psychoses

Citation for published version (APA):

van Os, J. J. (1995). *(Genetic) epidemiology as a tool to identify risk factors for emergence and persistence of illness in the functional psychoses*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. IPSER Foundation. <https://doi.org/10.26481/dis.19951129jo>

Document status and date:

Published: 01/01/1995

DOI:

[10.26481/dis.19951129jo](https://doi.org/10.26481/dis.19951129jo)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

We examined risk factors for i) emergence and ii) persistence of psychotic illness, and related these to the clinical heterogeneity of the functional psychoses. We started out from an international perspective, and derived our hypotheses on aetiological, prognostic and nosological issues from the diversity of views and underlying assumptions that we encountered in European psychiatry. The international psychiatric community appears to disagree about what are the underlying causes of psychotic disorders, what constitutes a case for treatment, and what are the prognostic implications of diagnosing illness. A need was identified for epidemiological groundwork, and we conducted a series of studies trying to clarify areas of risk and prognosis in the functional psychoses (chapter 1).

The following issues were addressed:

- what are the risk factors for emergence of psychosis;
- what are the risk factors for persistence of psychosis;
- how specific are these risk factors with regard to our current nosology of categorical representations of psychopathological phenomena, which generate impressive reliability statistics but remain of questionable validity; how does the predictive validity of categorical representations compare with the validity of dimensional representations?

Risk factors for emergence of psychosis

The following putative risk factors for onset and persistence of psychosis were considered in our review of the literature: age, ethnic group, *life events*, cerebral ventricle dimensions, childhood neurodevelopmental deviance, and familial morbid risk of psychotic illness. All these factors have been implicated in the onset of illness. However, despite speculation that i) a neurodevelopmental mechanism underlies the emergence of psychosis in younger individuals, and ii) a neurodegenerative mechanism operates to induce psychosis in the elderly, there is little epidemiological evidence to support such opposite mechanisms at the two extremes of the age-at-risk period. Also, reports of increased rates of psychosis in certain ethnic minority groups are subject to serious methodological limitations.

Ageing and ethnic group were therefore further examined with regard to onset of psychotic illness.

Risk factors for persistence of psychosis

Our literature review suggests that all of the above risk factors for *emergence* of psychosis are also predictive of illness *chronicity*. However, this area remains underresearched, in spite of its possible importance. For example, the finding that the same risk factor is implicated in both onset and outcome of a disease, in such a way that it can be differentiated from other high-risk groups, is suggestive of the existence of *discrete major effects* and may constitute an important contribution towards elucidating the heterogeneity of underlying mechanisms or possibly even aetiology of functional psychotic illness.

Therefore, most of the studies of this thesis focus on the relationship between risk factors such

as ethnic group, *life events*, neurodevelopment, cerebral ventricle dimensions and genetic diathesis on the one hand, and course and outcome of psychotic illness on the other. We reviewed comprehensively what factors are of particular importance in carrying out and interpreting follow-up studies (chapter 2).

Categorical and dimensional representations of psychopathology

Current nosological thinking centers on largely a priori systems of categories that are jointly exhaustive and mutually exclusive. Our literature review indicates that studies attempting to establish the predictive validity of categorical representations have been generally unsuccessful. Furthermore, there is little to suggest that risk factors for onset and persistence of illness are entirely specific to any diagnostic category, although there is some interesting evidence that the strength of the associations is *modified* by the prevailing psychopathology of the particular category.

We wished to compare the predictive validities of dimensional and categorical representations, ie how well they would do in predicting illness course. We also investigated whether a dimensional representation could help clarify the possibility of effect modification by psychopathology in the association between risk factors and emergence and persistence of psychotic illness.

We attempted to find support for the following hypotheses:

- *Categorical and dimensional representations of psychopathology*

Hi) The predictive validity of (overlapping) dimensional representations of psychopathology in the functional psychoses is greater than for (mutually exclusive) traditional categorical representations. Categorical representations of psychopathology, when ordered approximately along the axes of these dimensions, in fact show significant linear trends in their associations with measures of course and outcome, indicating that thus ordered they occupy different positions on an illness continuum corresponding to progressively more severe illness.

- *Risk factors for emergence of psychosis*

Hii) high rates of psychotic illness observed in UK Afro-Caribbeans cannot be entirely attributed to serious methodological shortcomings in epidemiological investigations. However, the surplus risk may be explained, at least in part, by an excess of good-outcome, possibly reactive, psychosis.

Hiii) the relationship between ageing and onset of psychosis supports a neurodevelopmental model in the young, and a neurodegenerative model in the elderly.

- *Risk factors for persistence of psychosis*

Hiv) contrasting outcomes exist in high risk groups: good outcome in life-event related illness and illness in high-risk ethnic minority groups, and poor outcome in illness associated with attenuated neurodevelopment, cerebral ventricle size, and familial morbid risk of psychosis. The organic outcome of tardive dyskinesia is also associated with poor outcome illness.

Hv) We further hypothesized that these associations would vary as a function of baseline

psychopathology: for example, we predicted that the association between *life events* and illness onset and illness outcome would be stronger at the affective end of the continuum, whereas the association between cerebral ventricle dimensions and illness onset and outcome would be more apparent at the non-affective end of the continuum.

In the third chapter, we compared the predictive power of categorical and dimensional representations of psychopathology. Factor analysis of the psychopathological features of 166 consecutively admitted patients with functional psychosis of recent onset revealed seven psychopathological dimensions, explaining 63% of the variance. Five of these seven syndromes bore differential associations with subsequent treatment and illness course, independent of i) associations with DSM-III-R diagnosis, ii) associations with other prognostic factors and iii) associations with the baseline values of outcome variables. The most striking associations were shown for an early and insidious onset syndrome with affective flattening, which predicted a more disabled course of illness on 3 of 4 outcome dimensions, and which was commoner in males and single individuals. A second syndrome, characterised by bizarre behaviour, inappropriate affect, catatonia, and poor rapport showed similar, slightly less striking, associations with illness course as well as with poor childhood social functioning. A third syndrome, characterised by positive psychotic symptoms was to a lesser degree associated with poorer outcome, whereas a fourth syndrome distinguished by manic symptomatology predicted a more benign illness course. A fifth syndrome identified by lack of insight predicted more time in hospital and admission under a section of the Mental Health Act over the follow-up period.

It was demonstrated that dimensional representations of psychopathological features were considerably more useful than categorical representations (DSM-III-R and ICD-10) as predictors of illness course and treatment decisions.

The associations between dimensions and outcome were compatible with the consistent finding in the literature that diagnostic categories, when ordered along a continuum ranging from affective, acute onset psychosis to insidious onset, non-affective psychosis, are predictive of progressively poorer outcome. We replicated this finding, and showed that diagnostic categories, ordered in this way, effectively "summarized" underlying psychopathological dimensions. For example, individuals in the schizophrenic category tended to score high on "positive" and "negative" syndromes, and low on affective syndromes; the reverse held for the affective psychoses, whereas the other categories presented with values somewhere in between.

In chapter 4.1.1 We examined the prediction of the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, that maturational events in the brain at puberty interact with congenital defects to produce psychotic symptoms. As girls reach puberty at a younger age than boys, we predicted that (i) females would show earlier onset of psychotic illness arising around puberty, and (ii) onset of psychosis in females would be related to menarche. Analysis of epidemiological data regarding admission to psychiatric units in a) England over the period 1973 - 1986, b) France over the period 1975-1980, as well as examination of 97 psychotic adolescents referred to an adolescent unit over a 14 year period, supported both these propositions.

We subsequently (chapter 4.1.2) tested the related hypothesis that the expression of schizophrenic psychopathology is dependent on the stage of adolescent development. The study had a retrospective design, using high-quality case-note material of cases of schizophrenia at first

admission. One-hundred-and-eighty patients with onset of illness between age 11 and age 21 years were included. There was evidence that the age at which positive symptoms first appeared differed between males and females. The frequency of typical, "first rank", schizophrenic symptoms such as auditory hallucinations, passivity phenomena and thought interference, increased linearly with age in male patients, but did not vary with age in their female counterparts. The likelihood of displaying delusional beliefs such as persecutory delusions, explanatory delusions, delusions of reference and grandiose delusions increased with age in both sexes, but the association was stronger in males.

The observation that typical schizophrenic symptoms in male patients are relatively uncommon during early adolescence, but increase in frequency as they grow older, could be explained by the later manifestation of puberty and associated maturational processes in boys.

In chapter 4.1.3 we focussed on the other end of the age range, examining the association between ageing and administrative incidence rate of late onset (after age 59) non-organic, non-affective psychosis in two samples of patients aged 60 years or older, who were first admitted to hospital in i) the Netherlands between 1978 and 1992 (n=8010), and ii) nine Regional Health Authorities in England and Wales (n=1777) between 1976 and 1978. There was a linear trend in the association between increasing age and first admission rates for non-organic, non-affective psychosis in the elderly, after adjustment for the possible confounding effects of time trend and gender, corresponding to an 11% increase in the incidence with each five year increase in age.

These observations support a connection between degenerative brain processes and onset of non-affective psychosis in the elderly.

In chapter 4.2.1, we investigated whether reports of high rates of severe mental illness among ethnic minority groups could be explained by underenumeration in census data. Age and sex-adjusted first admission rates for operationally-defined schizophrenia and other non-affective psychosis in different ethnic groups were calculated over the period 1988-1992, in a defined catchment area in South London. Standardized rates for schizophrenia, corrected for age- and gender-related under-reporting in the 1991 census, and a 20% underestimate of the size of the ethnic minority populations in the area, were not only higher in the Afro-Caribbean group (SMR: 3.1; 95% CI: 2.0-4.7), but also in the African group (SMR: 4.2; 95% CI: 2.8-6.2). It was further found that higher rates were not specific to schizophrenia among the non-affective psychoses.

These findings suggest that underenumeration cannot explain the observed excess risk of non-affective psychotic illness in ethnic minority groups.

In chapter 4.2.2, the specificity of the association between ethnic minority membership and non-affective psychosis was examined. First contact rates for mania in the defined area of Camberwell, South London, between 1965 and 1984 were established. It was shown that individuals of Afro-Caribbean origin showed significantly higher rates than the White group (rate ratio: 3.2; 95% CI 1.5-7.4), and more often displayed mixed manic and schizophrenic symptomatology (risk ratio: 2.2; 95% CI 1.1-4.3).

High rates of mental illness among members of ethnic minorities are not specific to schizophrenia, suggesting that a risk factor common to both manic and schizophrenic illness is more prevalent among these groups.

In chapter 4.2.3 we compared course and outcome of psychotic illness between two groups of Afro-Caribbean ($n=53$) and British-born White individuals ($n=60$), in a cohort study of consecutive admissions fulfilling study criteria, followed-up for 4 years. Patients who were admitted to two South-London hospitals with a recent-onset psychotic illness were assessed prospectively on severity of course of illness, self-harm, social disability, hospital use and treatment variables, adjusted for socio-economic origin. Our results showed that the Afro-Caribbean group spent more time in a recovered state over the follow-up period, (adjusted OR=7.2; 95% CI: 1.7-14.5), were less likely to have had a continuous illness course (adjusted OR=0.3; 95% CI: 0.1-0.8), were less at risk of self-harm (adjusted OR=0.2; 95% CI: 0.1-0.7), and less likely to have been prescribed antidepressant treatment (adjusted OR=0.3; 95% CI: 0.1-0.9). There were no differences in use of hospital, but the Afro-Caribbean group had more involuntary admissions (adjusted OR= 8.9; 95% CI: 2.1-35.6), and more imprisonments (adjusted OR= 9.2; 95% CI: 1.6-52.3).

The observed excess risk of psychosis among the UK Afro-Caribbean group can in part be explained by an excess of good-outcome illness, possibly associated with a high level of exposure to social stress.

In chapter 4.3.1, we examined the relationship between stressful *life events* and illness course. Fifty-nine psychotic patients with acute onset of illness, who had been interviewed about their experience of stressful *life events* before the episode, were followed up for an average of 42 months. Thirty patients (51%) had experienced a stressful life event in the three months immediately before onset (EV+), 29 had not (EV-).

In patients with an RDC diagnosis of affective disorder or unspecified functional psychosis, the presence of stressful *life events* was associated subsequently with milder symptom severity, less time spent in hospital, more treatment for depressive symptoms and less for psychotic symptoms. In the schizophrenia category, differences were less apparent, but patients with event-associated episodes had less need of anti-psychotic maintenance medication over the follow-up period and tended to have spent more time in complete remission.

Examination of familial morbid risks of illness in the relatives of probands with and without *life events*, yielded evidence compatible with gene-environment interaction. There was no evidence of discrete subtypes of independent environmentally and genetically mediated illnesses.

In chapter 4.4.1, the proposal that cerebral ventricle dimensions are a risk factor for poor outcome in psychotic illness was scrutinized. A cohort of 140 patients with functional psychoses of recent onset who had undergone CT-scanning, were followed-up for an average of 46 months and assessed on six dimensions of course and outcome of illness. Taking into account multiple testing procedures and the possible effect of outliers, we were able to show that left and right sylvian fissure volumes and, to a lesser extent, third ventricular volume predicted negative symptoms and unemployment over the course of the follow-up period, the latter association being mediated by poor cognitive functioning. There was a significant linear trend in risk over

the sylvian fissure volume distribution in the cohort, and associations were especially evident in schizophrenic patients.

These findings support the notion that cerebral ventricle dimensions are a continuous risk factor for some dimensions of outcome in the functional psychoses, especially in schizophrenia.

In chapter 4.5.1, we wished to examine the hypothesis that differences in outcome among affective and non-affective psychoses are associated with differences in the degree of developmental deviance. We studied the case notes of 545 patients representing 88% of all patients with non-depressive functional psychoses, residing in a South London catchment area, who received their first psychiatric treatment between 1965-1984. Cases were classified according to the relative chronicity of their illness into four non-overlapping groups: mania, schizomania, acute schizophrenia, chronic schizophrenia.

There was a linear trend in the association between illness chronicity and proxy measures of developmental deviance, such as pre-psychotic unemployment, single status and poor academic achievement. Compared to individuals with mania, schizophrenic patients had a 3-6 times increased risk of pre-psychotic deviance. For patients with schizomania and acute schizophrenia, the risk was 1.5-3 times greater than for manic subjects.

We conclude that the prevalence of developmental attenuation is highest among chronic schizophrenia, but similar disturbances also occur, to a lesser degree, in less disabling affective and non-affective psychotic disorders.

In chapter 4.5.2, we took the issue of childhood development and outcome further and predicted that a group of patients with chronic, severe affective disorder would show similar developmental attenuation as schizophrenic patients. The study examined associations between prospectively collected childhood data on the one hand, and chronic affective disorder and schizophrenia on the other, in a prospectively studied national British birth cohort of 5262 individuals born in the week March 3-9th 1946.

Seventy-five cases (prevalence: 2.3%) with chronic affective disorder (CAD) were identified using a mental health survey at ages 36 and 43. Thirty cases with schizophrenia or schizoaffective disorder (SZ), had been identified previously.

SZ cases and CAD cases showed the same developmental deficits, but significant interaction with gender was present in the latter. Attainment of motor milestones was later in female CAD cases, with a significant linear trend over the population distribution (OR=1.5; 95% CI: 1.1-2.2), followed by greater risk of speech defects between the ages of 6 and 15 years (OR=3.6; 1.8-7.5). At ages 8, 11 and 15 years, educational test scores differentiated between CAD cases and controls, such that the lower the test scores, the more likely children were to develop later CAD: Again effects were more evident in women. At ages 13 and 15, CAD cases were more likely to be rated "persistently sad and gloomy" by their teachers (OR's 2.7 & 2.5; $p<0.05$), and as "apathetic" by the medical examiner between the ages of 6 and 11 years (OR= 5.0; 95% CI:1.7-14.4).

By age 43 years, men were more likely to develop schizophrenia (OR=1.8; 0.9-3.9), whereas

women were more at risk of developing CAD (OR=2.6; 1.6-4.3). There were few qualitative differences between CAD and SZ cases in the associations with developmental variables and later psychiatric disorder; some quantitative differences, however, were evident.

Unless the measures used are too crude and tangential to differentiate between severe affective disorder and schizophrenia, the results suggest that early social, cognitive and motor deficits are either the early manifestation of a unitary syndrome with poor outcome and gender-related pathoplastic effects on symptomatology, or the early manifestation of a common predisposition to severe psychiatric illness, with other factors determining the type of adult disorder.

In chapter 4.6.1, we examined the suggestion that, in psychotic illness, an association exists between family history of schizophrenia and poor outcome on the one hand, and family history of affective disorders and good outcome on the other. We tested for associations between four-year outcome and familial loading for psychotic disorders in a sample of 150 consecutively admitted patients with functional psychosis of recent onset. For each proband, a familial loading score for i) broadly defined psychotic disorder, ii) schizophrenia, and iii) affective disorder was calculated using information on relatives obtained through the Family History-Research Diagnostic Criteria method and direct interviews of relatives with SADS-LA.

In our sample of psychotic patients, familial loading for psychotic disorder predicted persistent negative symptoms over the follow-up period (OR: 1.5; 95% CI: 1-2.2), and was also associated with more time hospitalised ($p<0.02$), and more social disability at follow-up ($p<0.06$), especially in schizophrenia. Greater familial loading for schizophrenia predicted a lower likelihood to recover (OR=2.2; 95%CI: 1.1-4.4) and a greater likelihood to have had persistent negative symptoms over the follow-up period (OR=1.7; 95%CI: 0.9-3.1). No association was found between outcome and familial loading for affective disorder. Familial loading was associated with other, independent, predictors of outcome such as childhood social development (positive association), but controlling for these did not affect the results.

We conclude that familial loading is a continuous risk factor for clinical outcome in the functional psychoses, especially in schizophrenia.

In chapter 5, we wished to clarify prospectively the relationship between tardive dyskinesia (TD) and its many reported risk factors, especially for risk factors that vary over time, such as aspects of psychopathology and cognitive functioning, and their temporal relationship with regard to the emergence of TD. The sample consisted of 166 subjects with recent onset of psychotic illness and brief previous exposure to antipsychotic medication. Information on 17 reported risk factors was collected at baseline and, for factors that vary over time, again at follow-up 4 years later. Movement disorder was assessed at follow-up with the Abnormal Involuntary Movements Scale. Analysis using step-up criteria revealed that only six variables were independently associated with TD outcome: male sex (OR=2.5; 95% CI: 1.1-5.0), age (OR over quartiles at baseline: 1.6; 95% CI: 1.1-2.2), lack of insight at baseline (OR over four categories: 2.0; 95% CI: 1.2-3.2), time on antipsychotics over the follow-up period (OR over quartiles: 2.3; 95% CI: 1.5-3.4), an increase in negative symptoms over the follow-up period (OR over quartiles: 1.7; 95% CI: 1.2-2.5), and alcohol/drug misuse at follow-up (OR=3.0; 95% CI: 1.3-7.4).

The results indicate that apart from age, antipsychotic medication and use of alcohol and drugs,

risk for abnormal movements is also mediated independently by male sex, lack of illness awareness, and illness deterioration. These latter three factors suggest that, among the functional psychoses, illness at the severe end of the spectrum carries a higher risk of "organic" outcomes, providing support for the notion of a developmentally comprised central nervous system in such disorders.

In the epilogue, our findings are reviewed. We conclude that the epidemiological evidence supports a neurodevelopmental mechanism in the young and a neurodegenerative mechanism for onset of psychosis in the elderly. Within the former group, however, there remains considerable heterogeneity at the level of antecedent risk, psychopathology, and outcome. We provide a tentative, *empirical* model for the heterogeneity at the three levels involving risk factors for *good outcome psychosis* (eg *life events*) which operate especially, but not exclusively, at the affective end of an illness continuum; and risk factors for *poor outcome illness* (eg cerebral ventricle dimensions, genetic diathesis), which are more evident at the non-affective end of an illness continuum. The model allows for interaction between risk factors; three types of relationship between genetic risk and other risk factors are considered, such as interactive effects of genetic predisposition and *life events*, and early developmental deviance as a marker of genetic transmission.

Samenvatting

Onderzocht werd welke factoren een mogelijk risico inhouden op i) het optreden, ii) het voortduren van psychotische stoornissen; tevens werd getracht na te gaan of statistische verbanden met risicofactoren variatie vertonen al naar gelang het klinische beeld wisselt. We gingen uit van een internationaal perspectief, en onze hypothesen omtrent de aetiologie, nosologie en prognose van psychotische stoornissen werden ontleend aan de opzienbarende diversiteit aan gezichtspunten en onderliggende veronderstellingen die in de Europese psychiatrie te vinden zijn. Daar vele van deze overtuigingen niet op een epidemiologische basis stoelen, werd een reeks onderzoeken uitgevoerd in een poging om opheldering te verschaffen omtrent de risicofactoren en de klinische variabiliteit in de functionele psychosen.

We trachtten antwoord te geven op de volgende vragen:

- wat zijn de risicofactoren voor het ontstaan van psychose?
- wat zijn de risicofactoren voor het voortduren van psychose?
- hoe specifiek zijn deze risicofactoren met betrekking tot de moderne nosologie van categorische weergaven van psychopathologische verschijnselen; wat is de voorspellende validiteit van de categorische indeling in vergelijking met een dimensionale weergave van de psychopathologie?

Risicofactoren met betrekking tot het ontstaan van psychose

De volgende mogelijke risicofactoren voor het ontstaan en voortduren van psychose werden bij ons literatuuronderzoek betrokken: leeftijd, etnische groep, *life events*, afmetingen van de cerebrale ventrikels, vroege stoornissen in de neuro-ontwikkeling en familiair voorkomen van psychotische stoornissen. Al deze factoren worden verondersteld het risico op psychotische stoornissen te verhogen, maar er blijven onduidelijkheden bestaan. Zo ontbreekt bijvoorbeeld elk epidemiologisch bewijs voor de veronderstellingen dat i) een stoornis in de neuro-ontwikkeling in jonge individuen, en ii) een neurodegeneratieve stoornis in oudere mensen ten grondslag ligt aan het ontstaan van psychotische stoornissen. Ook rapporten over frequenter vóórkomen van psychose bij bepaalde etnische minderheden vertonen ernstige methodologische tekortkomingen.

De factoren 'ouder worden' en 'etnische groep' worden daarom nader onderzocht met betrekking tot het ontstaan van psychotische stoornissen.

Risicofactoren met betrekking tot het voortduren van psychose.

Ons literatuuronderzoek (eerste hoofdstuk) suggereert dat alle bovengenoemde risicofactoren op het gebied van het ontstaan van psychose ook wijzen op een *chronisch verloop* van de ziekte. Dit gebied is echter nog steeds te weinig geëxploreerd, ondanks het mogelijke belang ervan. Zo kan bijvoorbeeld de conclusie dat eenzelfde risicofactor werkzaam is bij zowel het ontstaan als bij het verloop van een ziekte, en wel op zo'n manier dat het onderscheiden kan worden van andere factoren, wijzen op belangrijke, onafhankelijke effecten, en aldus een bijdrage leveren aan pogingen klaarheid te brengen in de heterogeniteit van de onderliggende mechanismen of aetiologie van de functionele psychosen.

Daarom concentreren de meeste onderzoeken van dit proefschrift zich op het verband tussen risicofactoren als etnische groep, *life events*, afmetingen van de cerebrale ventrikels, neurologische ontwikkeling en genetische diathese enerzijds, en verloop van psychotische ziekte anderzijds. Daarbij besteden wij uitgebreid aandacht aan de methodologische factoren die voor de uitvoering en de interpretatie van beloopsonderzoek van belang zijn (tweede hoofdstuk).

Categorische en dimensionale weergaven van de psychopathologie.

Het moderne nosologische denken richt zich op een goeddeels *a priori* systeem van elkaar wederzijds uitsluitende en tezamen het gehele terrein bestrijken de categorieën. Een literatuurstudie van de relatie tussen deze *a priori* psychiatrisch-diagnostische constructies enerzijds en het ziekteverloop in de functionele psychosen anderzijds suggereerde dat i) het patroon van verbanden tussen de klassieke typologische constructies en het ziekteverloop niet in overeenstemming is met de opvatting dat diagnostische categorieën syndromale discontinuïteit vertegenwoordigen. Zo is bijvoorbeeld de prognose van de affectieve psychose beter dan die van de schizofrenie, terwijl de zogenoemde schizo-affectieve stoornis daar ergens tussenin ligt, hetgeen suggereert dat er kwalitatieve, maar geen kwantitatieve verschillen bestaan. Het is mogelijk, als men het ziektebeloop als validerend criterium neemt, dat deze stoornissen onderdeel zijn van een *ziektecontinuüm*, en geen separate *ziekteëntiteiten* vertegenwoordigen. Pogingen om psychotische stoornissen te valideren zouden zich dus wellicht kunnen richten op de validatie van een systeem, waar individuele patiënten een positie wordt toebedeeld op één of meer ononderbroken assen of dimensies.

Er is verder weinig dat er op wijst dat de risicofactoren voor ontstaan en voortduren van psychotische ziekte geheel specifiek zijn voor een bepaalde diagnostische categorie, hoewel er een interessante aanwijzing is dat de sterkte van het verband *verandert* met de overheersende psychopathologie van die bepaalde categorie.

We wilden de voorspellende waarde van de dimensionale en categorische voorstellingen vergelijken, dat wil zeggen hun bruikbaarheid om het verloop van de ziekte te voorspellen. Ook onderzochten we of een dimensionale weergave meer licht kan werpen op de observatie dat het verband tussen risicofactoren en het ontstaan en het voortduren van psychose niet specifiek is voor een bepaalde diagnostische categorie, maar wel kan variëren in sterkte al naar gelang de belangrijkste psychopathologische component van de diagnostische categorie.

We trachtten bewijs te vinden voor de volgende hypothesen:

- *Categorische en dimensionale weergaven van de psychopathologie*

Hi) De voorspellende waarde van (elkaar overlappende) dimensionale weergaven van de psychopathologie van de functionele psychose is groter dan die van de traditionele (elkaar wederzijds uitsluitende) categorische voorstellingen. Als de categorische voorstellingen van de psychopathologie ruwweg langs de assen van één of meer van deze dimensies worden gerangschikt, tonen ze wat het ziektebeloop betreft feitelijk een lineaire trend, waarbij hogere posities aan de assen bepalend zijn voor toenemend ongunstige prognose. Zo'n lineaire relatie wijst op een *ziektecontinuüm*, dat overeenkomt met een progressief ernstiger ziekteverloop.

• *Risicofactoren voor het ontstaan van psychose*

Hii) De hoge incidentie van psychotische stoornissen onder de etnische groep van Afro-Caribiërs in het Verenigd Koninkrijk zijn niet alleen het resultaat van methodologische gebreken in epidemiologische onderzoeken en is een authentieke bevinding. Het verhoogde risico betreft echter vooral de acute, wellicht reactieve, psychosen met een gunstige prognose.

• *Risicofactoren met betrekking tot het voortduren van psychose*

Hiii) In sommige zogenaamde "high-risk" groepen is er sprake van een karakteristiek ziekteverloop: goede prognose bij ziekte voorafgegaan door *life events* en in etnische minderheden met een hoog risico, slechte prognose bij ziekte voorafgegaan door ontwikkelingsstoornissen, vergrote hersenventrikels en genetische predispositie. Centrale neurologische complicaties als de tardieve dyskinesie gaan samen met, net als ventrikeldimensies, een ongunstig ziekteverloop.

Hiv) We onderzochten verder de hypothese dat deze effecten zouden worden gemodificeerd al naar gelang de overheersende psychopathologie: we veronderstelden bijvoorbeeld dat de associatie tussen *life events* en ziekteverloop vooral merkbaar zou zijn aan het affectieve einde van een psychopathologisch continuüm, terwijl het verband tussen afmetingen van de cerebrale ventrikels en ziekteverloop duidelijker zou zijn aan het niet-affectieve uiteinde.

In het derde hoofdstuk werden de predictieve waarden van dimensionale en categoriale weergaven van psychopathologische verschijnselen met elkaar vergeleken. Een factoriële analyse van de psychopathologische karakteristieken van 166 successievelijk opgenomen patiënten suggereerde zeven onderliggende psychopathologische dimensies, die 63% van de variantie verklaarden. Vijf van de zeven syndromen waren differentieel geassocieerd met latere behandeling en ziekteverloop, onafhankelijk van i) verbanden met DSM-III-R diagnose, ii) verbanden met andere prognostische factoren, en iii) verbanden met de beginwaarde van ziekteverloopvariabelen. De meest opvallende verbanden werden aangetoond voor een syndroom gekarakteriseerd door een sluipend ontstaan en affectieve vervlakking, dat voorspellende waarde had voor drie van de vier dimensies van het ziekteverloop, en dat vaker voorkwam bij mannen en alleenstaanden. Een tweede syndroom werd gekarakteriseerd door bizar gedrag, catatonie, incongruent affect en distantie in het interpersoonlijk contact. Dit syndroom vertoonde vergelijkbare, maar minder sterke verbanden met het ziekteverloop alsmede met het premorbide sociale functioneren. Het derde syndroom bestond vooral uit zogenaamde positieve psychotische symptomen, en was in mindere mate geassocieerd met een ongunstig ziekteverloop, terwijl een vierde, manisch, syndroom een prognostisch relatief gunstig voorspellende waarde had. Een vijfde syndroom werd gekarakteriseerd door afwezigheid van ziektebesef, en was geassocieerd met langere opnameduur en gedwongen opname gedurende de studieperiode.

De voorspellende waarde van de dimensionale weergave van psychopathologische verschijnselen bleek, vergeleken met haar (ICD-10 en DSM-III-R) categoriale tegenhanger, aanzienlijk beter, zowel wat het ziekteverloop als wat de klinische behandelingsvormen gedurende de studieperiode betrof.

De samenhang tussen deze psychopathologische dimensies en het ziekteverloop zijn compatibel met de consistente bevinding in de literatuur, dat de categoriale weergave van psychopathologische verschijnselen, indien gerangschikt langs een continuüm reikend van

acuut/affectieve en sluipend/niet affectieve ziekte, overeenkomt met een progressief ernstiger ziekteverloop. Deze bevindingen werden gerepliceerd, en tevens werd aangetoond dat deze wijze van categoriale rangschikking in feite neerkomt op een globale "samenvatting" van de onderliggende psychopathologische dimensies. Bijvoorbeeld, patiënten in de DSM-III-R categorie "schizofrenie" scoorden hoog in "positieve" en "negatieve" dimensies, maar laag in affectieve dimensies; het omgekeerde was het geval voor de categorie van de affectieve psychosen, terwijl de andere categorieën waarden ergens tussenin vertoonden.

In het hoofdstuk 4.1.1 werd getracht de "neurodevelopmental hypothesis" van de schizofrenie te toetsen: volgens deze theorie zouden ontwikkelingsprocessen in de hersenen tijdens de puberteit in interactie met congenitale defecten psychotische symptomen veroorzaken. Aangezien de puberteit bij meisjes op jongere leeftijd begint dan bij jongens, stelden wij dat i) bij vrouwen psychotische ziekten rond de puberteit eerder zou ontstaan, en dat ii) het ontstaan van psychosen bij vrouwen zou samenhangen met de menarche. Analyse van epidemiologische gegevens met betrekking tot opname in psychiatrische afdelingen in a) Engeland gedurende de periode 1973 - 1986, b) Frankrijk in de periode 1975 - 1980, en een klinisch onderzoek van 97 psychotische adolescenten, bevestigden beide stellingen.

Getest werd tevens de verwante hypothese dat de vorm waarin de schizofrene psychopathologie zich uit afhankelijk is van de graad van volwassenheid van de patiënt (hoofdstuk 4.1.2). Het onderzoek was retrospectief van opzet. Er werd gebruikt gemaakt van betrouwbaar dossiermateriaal van schizofreniegevallen bij de eerste opname; het betrof 180 patiënten bij wie de ziekte zich openbaarde op een leeftijd tussen 11 en 21 jaar.

Er werden man/vrouw-verschillen geconstateerd in de leeftijden waarop de eerste positieve symptomen zich voordeden. De frequentie van typische schizofreniesymptomen als gehoorshallucinaties en beïnvloedingswaan namen bij de mannen lineair met de leeftijd toe, maar toonden bij de vrouwen geen leeftijdsvariaties. De kans op voorkomen van wanen als vervolgingswaan, betrekkingswaan en grootheidswaan namen bij beide geslachten toe met de leeftijd, maar bij mannen was dit verband duidelijker.

De waarneming dat typisch schizofrene symptomen bij mannelijke patiënten in de vroege adolescentie relatief weinig voorkomen en toenemen met het klimmen der jaren, hangt wellicht samen met de latere inzet van de puberteit en daarmee samenhangende rijpingsprocessen bij jongens.

In het hoofdstuk 4.1.3 werd aandacht geschonken aan mogelijke verbanden tussen ouder worden en psychose aan het andere einde van de leeftijdsschaal. Onderzocht werd het mogelijke verband tussen veroudering en de administratieve incidentie van op latere leeftijd optredende (na 59 jaar) niet-organische, niet-affectieve psychosen in twee groepen patiënten van 60 jaar en ouder, die voor het eerst werden opgenomen i) in Nederland tussen 1978 en 1992 (n=8010), en ii) in negen Regional Health Authorities in Engeland en Wales (n=1777) tussen 1976 en 1978.

Er bleek een lineair verband te bestaan tussen het toenemen van de leeftijd en het aantal eerste opnamen voor niet-organische, niet-affectieve psychosen bij ouderen, na correctie voor mogelijke confounders als geslacht en periode-effecten. De toename was zodanig dat met elke vijf jaar toename van de leeftijd de incidentie toenam met 11%.

Deze waarnemingen wijzen op een verband tussen degeneratieve hersenprocessen en het ontstaan van niet-organische, niet-affectieve psychosen bij oudere mensen.

In het hoofdstuk 3.2.1 onderzochten wij of de berichten over de hoge incidentie van psychotische aandoeningen in sommige etnische minderheden in Engeland en Nederland konden worden verklaard door een te lage schatting van het gedeelte van de populatie dat tot zulke minderheden behoort. De administratieve incidentie van operationeel gedefinieerde schizofrenie en andere niet-affectieve psychosen, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, werd berekend voor verschillende etnische groeperingen gedurende de periode 1988-1992, in een begrensd gebied in Londen. Uit de gestandaardiseerde incidentiecijfers, gecorrigeerd voor i) leeftijd- en geslachtgebonden variatie in de medewerking aan de volkstelling, en ii) een 20% te lage schatting van het aantal mensen behorend tot etnische minderheden, bleek dat niet alleen Afro-Caribiërs (standard "mortality" ratio= 3.1; 95% CI: 2.0-4.7), maar ook Afrikanen (SMR= 4.2; 95% CI: 2.8-6.2) in Londen een verhoogd risico lopen op schizofrenie.

Een verdere bevinding was dat hogere incidentiecijfers in deze groepen niet specifiek waren voor de schizofrenie.

Deze resultaten suggereren dat een te lage schatting van het bevolkingsdeel dat tot een etnische minderheid behoort een onwaarschijnlijke verklaring is voor de hoge incidentiecijfers in sommige van deze groepen.

In het hoofdstuk 4.2.2 werd de specificiteit van het verband tussen hoge incidentie van niet-affectieve psychose en bepaalde etnische groepering onderzocht. Incidentiecijfers voor manische stoornis, gebaseerd op eerste contacten met de psychiatrische hulpverlening, werden berekend voor een geografisch begrensd gebied in Londen in de periode 1965-1984. De Afro-Caribische groep had een hoger incidentiecijfer dan de blanke groep (rate ratio= 3.2; 95% CI: 1.5-7.4), en vertoonde vaker een combinatie van manische en typisch schizofrene symptomatologie (risk ratio= 2.2; 95% CI: 1.1-4.3).

Hoge incidentie van psychiatrische stoornissen in bepaalde etnische groepen in Engeland is niet specifiek voor de schizofrenie, hetgeen suggereert dat een risicofactor voor zowel manische als schizofrene stoornissen verhoogd aanwezig is in deze groepen.

In het hoofdstuk 3.2.3 vergeleken wij het ziekteverloop van twee etnische groepen van Afro-Caribbean (AC, n=53) en British-born White (BW, n=60) origine, in een cohortstudie van psychotische patiënten, achtereenvolgens opgenomen en gevolgd gedurende een periode van gemiddeld vier jaar. Patiënten werden prospectief geëvalueerd met betrekking tot klinische ernst van het ziekteverloop, (para)suicide, sociale handicap, ziekenhuisopname en behandeling, gecorrigeerd voor sociaal-economische status. De bevinding was dat de AC groep langere perioden van remissie had gedurende de studieperiode (gecorrigeerde odds ratio=7.2; 95% CI: 1.7-14.5), minder kans op een ononderbroken ziektepatroon (gecorrigeerde OR: 0.3; 95% CI: 0.1-0.8), en minder kans op (para)suicide (gecorrigeerde OR=0.2; 95% CI: 0.1-0.9). Er waren geen verschillen in opnameduur, maar de AC groep was vaker gedwongen opgenomen (gecorrigeerde OR=8.9; 95% CI: 2.1-35.6), en vaker in de gevangenis tijdens de studieperiode (gecorrigeerde OR=9.2; 95% CI: 1.6-52.3).

De hoge incidentie van psychotische aandoeningen onder Afro-Caribiërs in Engeland hangt gedeeltelijk samen met een verhoogd risico op klinisch minder ernstige ziekte met een gunstige prognose, en is mogelijk het resultaat van de relatief hoge blootstelling aan sociale stress in deze groep. Deze bevinding was niet beperkt tot de patiëntengroep met affectieve psychosen, maar het effect was groter dan aan het niet-affectieve einde van het psychopathologische continuüm.

In het hoofdstuk 4.3.1 werd de relatie tussen stressvolle *life events* en ziekteverloop onderzocht. Negenenvijftig patiënten met acute psychosen, wier ervaring met *life events* voor het begin van de ziekte was vastgesteld, werden gevolgd gedurende gemiddeld 42 maanden. Eenendertig patiënten hadden een *life event* meegemaakt in de drie maanden voor het begin van de ziekte (EV+), en de andere 29 niet (EV-).

Patiënten met een affectieve psychose of een "unspecified functional psychosis" volgens de RDC criteria, die een *life event* hadden meegemaakt voor het begin van de ziekte, hadden een betere prognose: hun symptomen waren minder ernstig, ze brachten minder tijd door in het ziekenhuis, werden meer behandeld voor depressieve symptomen, en minder voor psychotische symptomen. In de patiëntengroep met schizofrenie waren de verschillen minder duidelijk, hoewel patiënten met *life events* voor het begin van de ziekte minder antipsychotische behandelingen ondergingen, en er een tendens bestond tot langere remissies.

Patiënten bij wie de relatie tussen *life events* en ontstaan van ziekte niet kon worden vastgesteld wegens een sluipend begin van de ziekte, leden vaker aan schizofrenie, en hadden een ongunstiger ziekteverloop, ook in de categorie van de schizofrenie.

In het hoofdstuk 4.4.1 werd de theorie dat omvang van de hersenventrikels een risicofactor is voor een ongunstig ziekteverloop nader onderzocht. Een cohort van 140 patiënten met een recente functionele psychose, die allen hadden ingestemd met een CT-scan onderzoek, werd gevolgd gedurende gemiddeld 46 maanden, en zes dimensies van het ziekteverloop werden geëvalueerd. Wij konden aantonen, rekening houdend met de mogelijke effecten van veelvoudige statistische vergelijkingen en van statistische randwaarden, dat het volume van linker- en rechter fissura sylvii, en, in mindere mate, het volume van de derde hersenventrikel, waren geassocieerd met latere negatieve symptomen en cognitieve stoornis, resulterend in werkloosheid.

Er was sprake van een lineaire trend in het verband tussen fissura sylvii en slechte prognose: hoe groter de fissura sylvii, des te groter het risico op ongunstig ziekteverloop. De gevonden verbanden waren vooral evident in de groep van schizofrene patiënten. Er waren geen verbanden met de ernst van het longitudinale ziektebeeld, opnameduur, dakloosheid, of affectieve symptomatologie.

Deze bevindingen steunen de theorie dat omvang van de hersenventrikels kan worden opgevat als een continue risicofactor voor aspecten van het ziekteverloop, vooral in de schizofrenie.

In het hoofdstuk 4.5.1 onderzochten wij de hypothese dat verschillen in het ziekteverloop tussen affectieve en niet-affectieve psychosen samenhangen met verschillen in de vroege ontwikkeling. We onderzochten daartoe de dossiers van alle patiënten met niet-depressieve functionele psychose in een gebied in Zuid-Londen, die hun eerste psychiatrische behandeling kregen tussen 1965 en 1984. De gevallen werden volgens het relatief chronische karakter van hun ziekte

onderscheiden in vier, elkaar niet overlappende groepen: manie, schizomanie, acute schizofrenie en chronische schizofrenie.

Er was een lineaire trend in het verband tussen het chronische karakter van de ziekte en plaatsvervangende maatstaven voor afwijkingen in de vroege ontwikkeling als premorbide werkeloosheid, ongehuwde status en slechte studieresultaten. Bij de chronisch schizofrene patiënten werd drie- tot zesmaal zo veel premorbide abnormaliteit geconstateerd als bij de manische, en bij patiënten met schizomanie en acute schizofrenie anderhalf- tot driemaal zo veel als bij de manische individuen.

Wij concluderen dat premorbide abnormaliteiten weliswaar het meest voorkomen bij chronische schizofrenie, maar niet specifiek zijn voor dit ziektebeeld; in patiënten met minder invaliderende affectieve en niet-affectieve psychotische stoornissen kan de vroege ontwikkeling ook afwijkend zijn, zij het in mindere mate.

Dit thema werd verder uitgewerkt met prospectieve gegevens in hoofdstuk 4.5.2. Het onderzoek betrof de mogelijke verbanden tussen prospectief vergaarde gegevens in de kindertijd enerzijds en chronische, ernstige affectieve stoornissen en schizofrenie anderzijds, in een nationaal Brits cohort van 5262 individuen, geboren in de week 3-9 maart 1946.

Vijfenzeventig gevallen (prevalentie 2,3%) met chronische, ernstige affectieve stoornissen (CAD) werden geïdentificeerd door middel van sequentieel onderzoek naar de geestelijke gezondheid van de individuen in het cohort op 36- en 43-jarige leeftijd. Dertig gevallen met schizofrenie of schizo-affectieve stoornissen (SZ) waren reeds eerder vastgesteld.

Patiënten met SZ en CAD vertoonden dezelfde ontwikkelingsstoornissen, maar in de CAD-gevallen was er een significante interactie met het geslacht aanwezig. Bij de vrouwelijke gevallen met CAD werden de motorische mijlpalen later bereikt, met een significant lineair verloop over de distributie van waarden in het cohort ($OR=1.5$; 95% CI: 1.1-2.2), gevolgd door een groter risico op spraakdefecten tussen 6 en 15 jaar ($OR=3.6$; 95% CI: 1.8-7.5). Op de leeftijden van 8, 11 en 15 differentieerden schooltests tussen CAD-gevallen en controlekinderen, in die zin dat naarmate de testscores lager uitvielen, de kans op toekomstige chronisch affectieve stoornissen groter was. De effecten bleken evidenter bij vrouwen. Op 13- en 15-jarige leeftijd werden de CAD-gevallen eerder "constant bedrukt en somber" genoemd door hun leraren ($OR=2.7$ en 2.5 ; $p<0.05$), en tussen 6 en 11 jaar werden ze door de medische onderzoeker vaker als "apatisch" beoordeeld ($OR=5.0$; 95% CI: 1.7-14.4).

Op 43-jarige leeftijd hadden de mannen meer de neiging getoond om schizofrenie te ontwikkelen ($OR=1.8$; 95% CI: 0.9-3.9), terwijl de vrouwen eerder CAD hadden gekregen ($OR=2.6$; 95% CI: 1.6-4.3). De onderzochte verbanden tussen ontwikkelingsvariabelen en latere psychiatrische stoornissen toonden overigens zeer weinig verschillen tussen CAD- en SZ-gevallen.

De resultaten suggereren dat vroege sociale, cognitieve en motorische deficiënties ofwel de vroege manifestaties zijn van een syndroom met een geslachtsafhankelijke variatie in de symptomatologie en een slechte prognose, ofwel de vroege manifestaties van een algemene predispositie voor chronische ziekte, met andere bepalende factoren van het type ziekte bij volwassenheid.

In het hoofdstuk 4.6.1 werd getracht het eventuele verband tussen genetische predispositie en ziekteverloop te onderzoeken. Er is geopperd dat er bij schizofrenie verband bestaat tussen het voorkomen van schizofrenie in eerstegraads familieleden en een slechte prognose enerzijds, en voorkomen van affectieve stoornissen in familieleden en gunstig ziekteverloop anderzijds.

We onderzochten mogelijke verbanden tussen het ziekteverloop over vier jaar en voorkomen van psychose in de familie in een groep van 150 successievelijk opgenomen patiënten met recent ontstane functionele psychose. Voor elke persoon werd de familiale belasting berekend wat betreft i) psychotische stoornis in ruime zin, ii) schizofrenie en iii) affectieve stoornis. Hiervoor werd gebruik gemaakt van informatie over familieleden, verkregen door middel van de methode van de Family-History-Research Diagnostic Criteria en directe gesprekken met de familieleden met SADS-LA. In onze groep van psychotische patiënten bleek de familiale belasting op het gebied van psychotische stoornis samen te gaan met aanhoudend negatieve symptomen ($OR=1.5$; 95% CI: 1.0-2.2) gedurende de vervolperiode en ook verband te houden met langere opnamen ($p<0.02$), en meer sociaal onvermogen gedurende de follow-up ($p<0.06$), speciaal bij de schizofrenie. Een grotere familiale predispositie voor schizofrenie bleek samen te gaan met een lagere kans op herstel ($OR=2.2$; 95% CI: 1.1-4.4) en een grotere waarschijnlijkheid dat er in de vervolperiode negatieve symptomen waren blijven bestaan ($OR=1.7$; 95% CI: 0.9-3.1). Er werden geen verbanden gevonden tussen familiale predispositie voor affectieve stoornis en ziekteverloop.

Wij concluderen dat familiale belasting een continue risicofactor is voor zowel het ontstaan als het verloop van de functionele psychosen, vooral die van de schizofrenie.

In het vijfde hoofdstuk werd getracht door middel van een prospectieve studie duidelijkheid te scheppen in de relatie tussen de tardieve dyskinesie (TD) en haar vele vermeende risicofactoren, vooral wat betreft blootstellingen die aan variatie onderhevig zijn, zoals aspecten van de psychopathologie en het cognitieve functioneren, en hun temporele relatie met betrekking tot het ontstaan van TD. De patiëntengroep bestond uit 166 personen met een recente psychotische ziekte, en korte voorafgaande blootstelling aan antipsychotische medicatie. Informatie over 17 vermeende risicofactoren werd verzameld aan het begin van de studieperiode, en, bij veranderlijke blootstellingen, opnieuw aan het einde van de studie vier jaar later. De aanwezigheid van dyskinesie werd vastgesteld met behulp van de Abnormal Involuntary Movements Scale. Uit analyse met *step-up*-criteria bleek dat slechts zes van de 17 vermeende factoren onafhankelijk waren geassocieerd met de dyskinetische complicatie, namelijk: mannelijk geslacht (odds ratio= 2.5; 95% CI: 1.1-5.0); leeftijd (OR over kwartielen= 1.6; 95% CI: 1.1-2.2); afwezigheid van ziektebesef aan het begin van de studie (OR over vier categorieën= 2.0; 95% CI: 1.2-3.2); lengte van behandeling met antipsychotica tijdens de studieperiode (OR over kwartielen= 2.3; 95% CI: 1.5-3.4), een toename van "negatieve" symptomatologie tijdens de studieperiode (OR over kwartielen= 1.7; 95% CI: 1.2-2.5), en het gebruik van alcohol en drugs (OR=3.0; 95% CI: 1.3-7.4).

De resultaten wijzen erop dat behalve "traditionele" risicoverhogende factoren, zoals antipsychotische medicatie, leeftijd, en het gebruik van alcohol en drugs, tevens mannelijk geslacht, afwezig ziektebesef en progressieve verslechtering van het klinisch ziektebeeld een onafhankelijke bijdrage leveren aan het ontstaan van neurologische complicaties in de schizofrenie. Vooral deze laatste drie factoren wijzen erop dat in de functionele psychosen,

ziekten met het klinisch kwaadaardigste karakter tevens het hoogste risico meebrengen op organische complicaties. Deze observaties steunen de opvatting dat de ernstigste psychosen mede het resultaat zijn van een ontwikkelingsstoornis tijdens de hersenmaturatie.

In de epiloog worden de resultaten besproken. We concluderen dat onze epidemiologische studies het bestaan bevestigen van twee discrete effecten, waarvan de kracht varieert al naar gelang de positie op het door ons prospectief gevalideerde psychopathologische continuüm. *Life events* zijn geassocieerd met het ontstaan van ziekte vooral aan het acute/affectieve einde van het continuüm, en “verwijdering” van de risicofactor wordt gevolgd door een gunstig ziekteverloop. De omvang van de hersenventricels is geassocieerd met ontstaan en verloop van de ziekte aan juist het sluipende/niet-affectieve einde van het psychopathologische continuüm. Het belang van deze bevindingen voor de gezondheidszorg lijkt weerspiegeld in, onder andere, de hoge incidentie van psychotische ziektebeelden met een gunstige prognose in bepaalde etnische minderheden, en de hoge incidentie van dyskinetische complicaties in psychosen met een ongunstig ziekteverloop. Verdere methoden en procedures om deze zaken te onderzoeken worden besproken.